

Die 3,5-Cyclosteroide

Lithiumaluminiumhydridreduktionen einiger Steryltosylate

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

HERBERT ASMIS

VON BERLIN

BEGUTACHTET

VON HERRN PROF. DR. PAUL KARRER

BRUNNER & BODMER

ZÜRICH 1954

Die 3,5-Cyclosteroide

Lithiumaluminiumhydridreduktionen einiger Steryltosylate

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

PHILOSOPHISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT II

DER

UNIVERSITÄT ZÜRICH

VON

HERBERT ASMIS

VON BERLIN

BEGUTACHTET

VON HERRN PROF. DR. PAUL KARRER

BRUNNER & BODMER

ZÜRICH 1954

Meinem sehr verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Paul Karrer

unter dessen Leitung die vorliegende Arbeit am chemischen Institut der Universität Zürich ausgeführt wurde, danke ich herzlich für seine wertvollen Anregungen und seine unermüdliche Unterstützung.



MEINEN LIEBEN ELTERN

INHALTSVERZEICHNIS

A. Theoretischer Teil

Die 3,5-Cyclosteroidoide

I. Einleitung	7
II. Konstitution und Konfiguration	8
III. Bildungsweisen	13
IV. Reaktionsvermögen und Verwendung	18
V. Physikalische Eigenschaften	20

B. Experimenteller Teil

Lithiumaluminiumhydridreduktionen einiger Sterylosylate

1. Cholestan-7 β -ol	24
2. Cholestan-6 α -ol	25
3. 7-Dehydrocholesterin	26
4. Ergosterin	27
5. Cholsäuremethylester	29



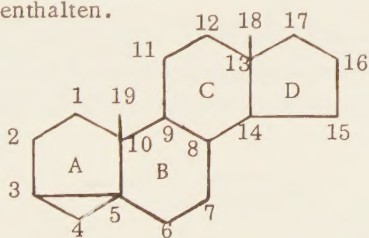
Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. THEORETISCHER TEIL

DIE 3,5-CYCLOSTEROIDE

I. Einleitung

Unter der grossen Zahl heute bekannter Steroide bilden die 3,5-Cyclosteroide mit etwa sechzig Vertretern nur eine kleine Gruppe, die erst in neuerer Zeit in Konstitution und Konfiguration gänzlich aufgeklärt werden konnte. Einzelne Verbindungen dieser Klasse sind schon längere Zeit bekannt, so das "Heterocholesteron" von WINDAUS (1), die Ergostatetraene von RYGH (2) und der isomere Cholesterylmethylläther von STOLL (3). Letzterer wurde zum Ausgangspunkt eingehender Untersuchungen, nachdem RUZICKA gezeigt hatte, dass Androsteron, selbst physiologisch viel aktiver als Epiandrosteron, ein Abkömmling des Epidihydrocholesterins ist. STOLL glaubte, mit seinem isomeren Aether den Epicholesterylmethylläther erhalten zu haben, doch erwiesen sich die von RUZICKA u.a. (4) erhobenen Zweifel sehr bald als berechtigt, als es nämlich WALLIS gelang, den wahren Epicholesterylmethylläther darzustellen. Hierauf begannen WALLIS in Amerika und HEILBRON in England die Struktur des Methylläthers von STOLL genauer zu untersuchen. Sie konnten zeigen, dass dieser Aether wie auch der ihm zu Grunde liegende Alkohol eine Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 5 im Ring A des Sterinskeletts enthalten.



Für derartige im Ring A des Cyclopentanoperhydrophenanthrengerüsts einen Cyclopropanring enthaltende Verbindungen wurde die Bezeichnung Isosteroide oder auch i-Steroide vorgeschlagen. Diese Benennung führte jedoch zu Unstimmigkeiten. Abgesehen davon, dass das Präfix iso- oder i- schon für andere Zwecke in der chemischen Nomenklatur verwendet wird, erhielt der gleiche Stoff oft

verschiedene widersprechende Namen wie i-Cholesterin und i-Cholestanol oder i-Cholesten und i-Cholestan.

Wir möchten daher die alte Nomenklatur ganz verlassen und Vorschlägen von PETIT (5) und SHOPPEE (6) entsprechend die eindeutige und immer mehr verwendete Bezeichnung 3,5-Cyclosterioide verwenden.

II. Konstitution und Konfiguration

Cholesterin (I)^{*} lässt sich in gepuffertem Medium in einen isomeren Alkohol (II) umlagern, der durch Säuren wieder in Cholesterin zurückverwandelt werden kann. Nachdem es sich gezeigt hatte, dass dieser isomere Alkohol, von dem sich auch der Methyläther von STOLL ableitet, weder mit Epi- noch mit Allocholesterin identisch ist, schlug WALLIS (7) die 3,5-Cycloformel mit der Hydroxylgruppe am C₆ vor.



Derartige säurekatalysierte Umlagerungen von Cyclopropanverbindungen mit α -ständiger Hydroxylgruppe in β - γ -ungesättigte Alkohole waren schon aus der Terpenchemie bekannt. So wird Sabinenhydrat durch verdünnte Schwefelsäure in Terpinenol-4 umgelagert.



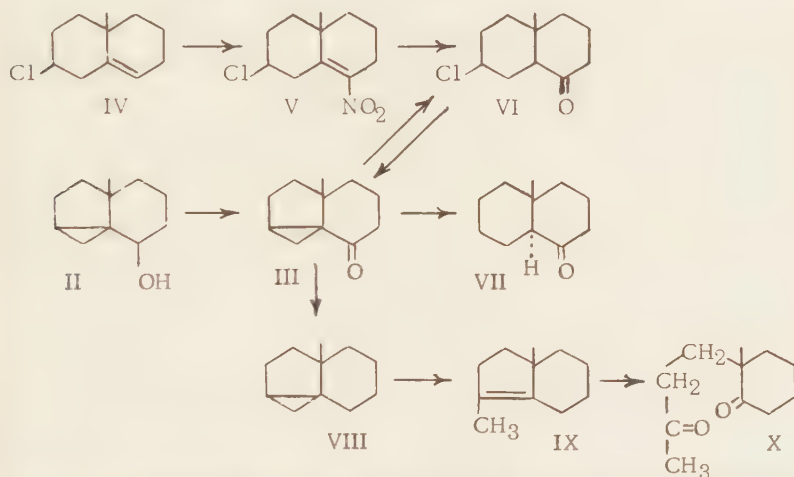
Analoge Reaktionen finden sich auch in der aliphatischen Chemie. 4-Methylpent-3-enylchlorid wird zu Dimethylcyclopropylcarbinol hydrolysiert, das durch Säuren wieder in das Ausgangsprodukt zurückverwandelt werden kann.



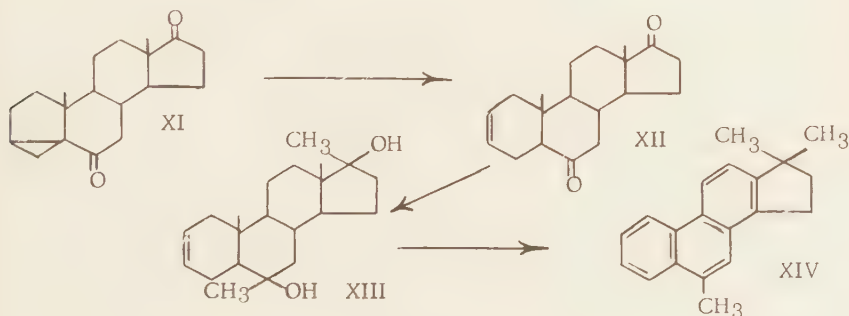
Die Struktur II für den isomeren Alkohol liess sich auf folgende Art beweisen. Schon die negativ verlaufenden Persäuretitrationen und Ozonisierungsversuche lassen annehmen, dass keine Doppelbindung vorliegt. II lässt sich mit Chromsäure

^{*}) Aus Gründen der grösseren Uebersicht werden hier und im folgenden die nur die Ringe A und B des Sterinskeletts darstellenden Strukturformeln verwendet.

zum Heterocholestenon von WINDAUS, dem 3,5-Cyclocholestan-6-on (III) oxydieren (8). WINDAUS hatte dieses Keton aus Cholesterylchlorid (IV) über das 6-Nitrocholesterylchlorid (V) und das 3 β -Chlorcholestan-6-on (VI) erhalten. Hydrierung von III mit Palladium in Eisessig liefert Cholestan-6-on (VII) (8), Anlagerung von Halogenwasserstoff die entsprechenden 3 β -Halogencholestan-6-one und WOLFF-KISHNER-Reduktion das 3,5-Cyclocholestan (VIII), in dem der Cyclopropanring durch Umlagerung in das 3-Methyl-A-norcholesten (IX) und anschließender Aufspaltung zum Diketon (X) direkt nachgewiesen werden konnte (9).



Im 3,5-Cycloandrostan-6-ol-17-on lässt sich die 6-Stellung der Hydroxylgruppe auf eine andere Art nachweisen. Oxydation gibt das 6,17-Dion (XI), das durch Kochen mit Chinolin in Δ^2 -Androsten-6,17-dion (XII) übergeführt wird. Aus diesem lässt sich mit Methylmagnesiumbromid Δ^2 -6,17-Dimethylandrosten-6,17-diol erhalten (XIII), das sich mit Selen zum 3',3',9-Trimethylcyclopentenophenanthren (XIV) dehydrieren lässt (10).



Da auch die Infrarotspektren der 3,5-Cyclosteroide die für substituierte Cyclopropanverbindungen charakteristischen Banden zeigen, erscheint somit das Vorhandensein eines Dreieringes und die 6-Stellung der Hydroxylgruppe im 3,5-Cyclocholestan-6-ol (II) als gesichert. Es bleiben noch die räumliche Lage des Cyclopropanringes und der Hydroxylgruppe festzulegen.

Die Reaktion VI $\rightarrow$ III verläuft glatt in Alkali unter milden Bedingungen, woraus man nach SHOPPEE (6) auf eine Transeliminationsreaktion schliessen kann. Sie verläuft also unter Inversion am C₃. Der Cyclopropanring muss daher in den 3,5-Cyclosteroiden β -ständig sein. Die 3,5-Cyclosteroide besitzen somit eine verzerrte cis-Hexahydrindanstruktur, von der HÜCKEL gezeigt hat, dass sie die stabilere der beiden möglichen Strukturen ist. 3,5-Cyclosteroide mit trans-Hexahydrindanstruktur konnten bisher nicht gefunden werden.

Die Zuordnung der richtigen Konfiguration der Hydroxylgruppe in den epimeren 3,5-Cyclocholestan-6-olen ist auf Grund von Arbeiten vor allem von SHOPPEE möglich (11).

Schon aus der Konformationslehre von BARTON lassen sich einige Schlüsse ziehen. Wie die Figur 1 zeigt, liegen in der 3,5-Cyclosteroidmolekel 6 α -Substituenten äquatorial, 6 β -Substituenten polar. Als äquatorialer Substituent ist die α -Hydroxylgruppe die thermodynamisch stabilere und daher diejenige, die sich bei der Reduktion des entsprechenden Ketons mit Natrium und Alkohol bildet. Erhitzt man Cholestan-3 β -6 β -diol mit Natrium in Amylalkohol auf 200°, so lagert es sich zum Teil in die stabilere Form, das Cholestan-3 β ,6 α -diol um. Man muss daher den aus 3,5-Cyclocholestan-6-on bzw. Cholestan-6-on mit Natrium und Alkohol erhältlichen Alkoholen XV bzw. XVII α -Konfiguration zuschreiben.

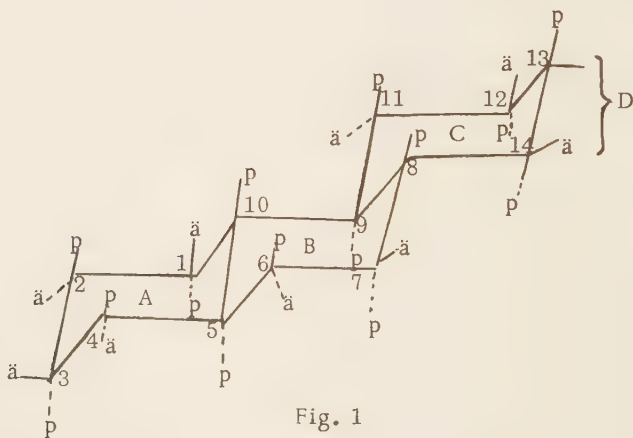
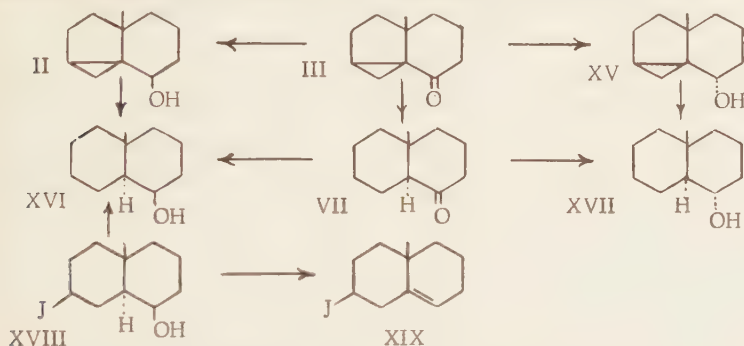


Fig. 1

XV lässt sich auch durch Hydrieren mit Palladium in Dioxan und etwas Eisessig zu XVII hydrieren. Das epimere 3,5-Cyclocholestan-6 β -ol bildet sich quantitativ bei der Reaktion I $\rightarrow$ II. II entsteht auch bei Lithiumaluminiumhydridreduktion oder Hydrierung mit Platin in Methanol aus III. Es wird mit Palladium in Dioxan-Eisessig zu Cholestan-6 β -ol XVI hydriert, das auch aus 2 β -Iodocholestan-6 β -ol mit Zink oder durch Hydrieren von Δ^2 -Cholestan-6 β -ol mit Palladium in Essigester erhalten werden kann. Die 6 β -Konfiguration der OH-Gruppe in XVIII lässt sich daraus schliessen, dass XVIII unter für Transelimination geeigneten Bedingungen leicht Wasser abspaltet und Cholesteryljodid (XIX) liefert.



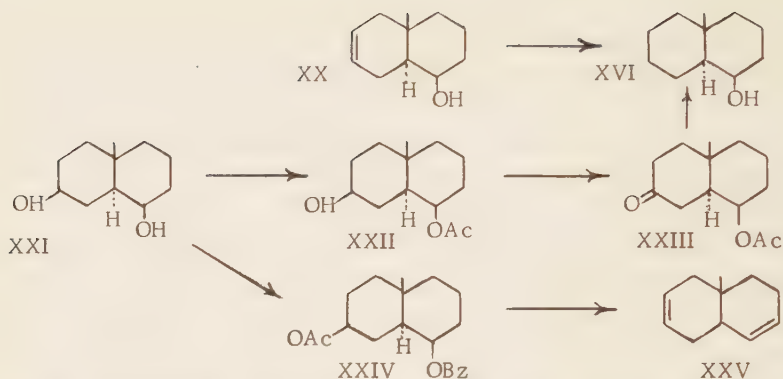
Cholestan-3 β , 6 β -diol (XXI), durch Lithiumaluminiumhydridreduktion aus Cholestan-3,6-dion zugänglich, lässt sich partiell zum 3 β -Oxy-6 β -acetoxycholestan (XXII) acetylieren, das mit Chromsäure zu 6 β -Acetoxycholestan-3-on (XXIII) oxydiert wird. WOLFF-KISHNER-Reduktion liefert daraus das Cholestan-6 β -ol (XVI).

Unterwirft man 3 β -Acetoxy-6 β -benzoxymcholestan (XXIV) der Pyrolyse, so erhält man $\Delta^{2,6}$ -Cholestadien (XXV). Dieser Stoff wird auch aus XX nach Benzylieren und Pyrolyse erhalten. Da derartige thermische Eliminationen cis-Stellung der abspaltenden Substituenten fordern und ferner 6 β -Benzoxysterine bei der Pyrolyse Δ^6 -Sterine liefern, beweisen alle diese experimentellen Ergebnisse die β -Konfiguration der Hydroxylgruppe im Cholestan-6 β -ol und damit auch im 3,5-Cyclocholestan-6 β -ol (II).

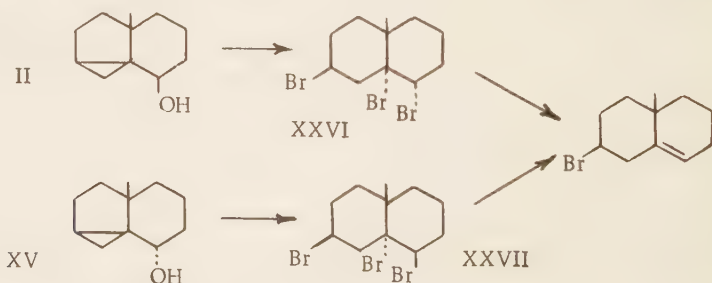
In Uebereinstimmung hiermit stehen die für die optischen Drehungen der epimeren Cholestan-6-ole gefundenen und berechneten Werte:

Cholestan-6 α -ol XVII	M_D ber. + 136	gef. + 147
Cholestan-6 β -ol XVI	+ 31	+ 39

WALLIS, WOLFF und WAGNER kamen jedoch auf Grund ihrer Untersuchungen an den epimeren 3,5,6-Tribromcholestanen zu der gegenteiligen Ansicht (12). Die beiden epimeren 3,5-Cyclocholestan-6-ole geben mit Brom in Aether behan-



delt zwei verschiedene Tribromide (XXVI und XXVII). Beide Tribromide werden durch Natriumjodid und Aethanol in Cholesteryl bromid übergeführt, es sind also 3,5,6-Tribromcholestane. Die Debromierungsgeschwindigkeit wird bei demjenigen Stoff am grössten sein, bei dem die an der Reaktion beteiligten Zentren in einer Ebene liegen. Diese Bedingung ist bei 5α , 6β -Dihalogeniden erfüllt. 5α , 6α - und 5β , 6α -Dihalogenide lassen sich dagegen bedeutend schwerer dehalogenieren. Die Richtigkeit dieser von BARTON entwickelten Ansichten vorausgesetzt, muss man dem Tribromid XXVII die trans-Konfiguration (5α , 6β) zuschreiben, da es bedeutend leichter als sein Epimeres Brom abspaltet. Das Tribromid XXVI muss dann entweder die 5α , 6α - oder die 5β , 6α -Orientierung besitzen. Immerhin muss betont werden, dass die Voraussetzungen für diese Schlussfolgerungen unbewiesen sind.



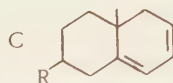
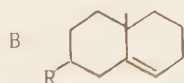
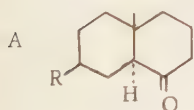
Zwischen diesen beiden Möglichkeiten kann man - wenn man die Regeln der Konformationsanalyse gelten lässt - auf Grund der Halogenwasserstoffabspaltung in Pyridin bei Zimmertemperatur entscheiden. Sie erfolgt leicht, wenn Wasserstoff- und Bromatom trans zueinander stehen, also nur im 5α , 6α -Tribromid. Da nun das Tribromid XXVI unter diesen Bedingungen leicht Bromwasserstoff abspaltet, müssen die Bromatome am C_5 und C_6 beide α -ständig sein. WAGNER und

WALLIS nehmen an, dass bei der Einwirkung von Brom auf die 3,5-Cyclocholestan-6-ole zuerst die Hydroxylgruppe ersetzt wird und im zweiten Schritt Oeffnung des Cyclopropanringes erfolgt. Der erste Schritt sollte unter Inversion am C_6 erfolgen. Das das Tribromid XXVII liefernde 3,5-Cyclocholestan-6-ol muss daher α -Konfiguration besitzen. Es ist aber dasjenige, welches man bei der Umlagerung aus Cholesterin erhält und dem SHOPPEE β -Konfiguration zuschreibt. WALLIS erblickt eine weitere Stütze seiner Ansicht in den verschiedenen Dipolmomenten der epimeren 3,5-Cycloandrostan-6,17-diole. Der polarere Stoff muss weniger löslich sein in nichtpolaren Lösungsmitteln als in polaren. Das nach einer der Reaktion $I \rightarrow II$ analogen Umsetzung sich bildende 3,5-Cycloandrostan-6,17-diol ist gut löslich in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Benzol, sein Epimeres dagegen nur schwer löslich. Letzteres muss daher wiederum im Gegensatz zu SHOPPEE 6β , 17β -Konfiguration besitzen. Sein Acetat zeigt auch die, wenn auch nur um ein geringes höhere Dielektrizitätskonstante.

Dieser Widerspruch zwischen den Ansichten von SHOPPEE und denjenigen von WALLIS und WAGNER bedarf noch einer endgültigen Klärung. In den folgenden Darlegungen werden wir uns der Beweisführung von SHOPPEE anschliessen.

III. Bildungsweisen

Alle Steroide, aus denen sich bisher 3,5-Cyclosteroide haben darstellen lassen, besitzen eine der drei Strukturen:

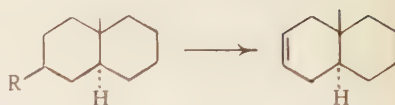
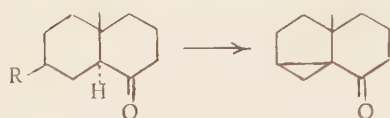


Der Substituent R am C_3 ist immer β -ständig. 3α -substituierte, aber sonst analog gebaute Steroide reagieren unter den gleichen Bedingungen, die sonst zur 3,5-Cyclosteroidbildung führen, gar nicht oder aber unter Abspaltung von RH zu Verbindungen mit einer C_2 - C_3 -Doppelbindung bzw. C_3 - C_4 -Doppelbindung.

Bildung aus Struktur A.

Hierher gehört die schon erwähnte Darstellung aus 3β -Chlorcholestan-6-on oder aus 3β -Tosyloxycholestan-6-on mit Alkali. Die Bildung des 3,5-Cyclosteroids erfolgt unter Transelimination des 3β -Substituenten mit dem α -ständigen Wasserstoffatom am C_5 . Als Reaktion mit E_1 - oder E_2 -Mechanismus verläuft sie unter Inversion am C_3 . Wesentlich ist der aktivierende Einfluss der Carbonylgruppe.

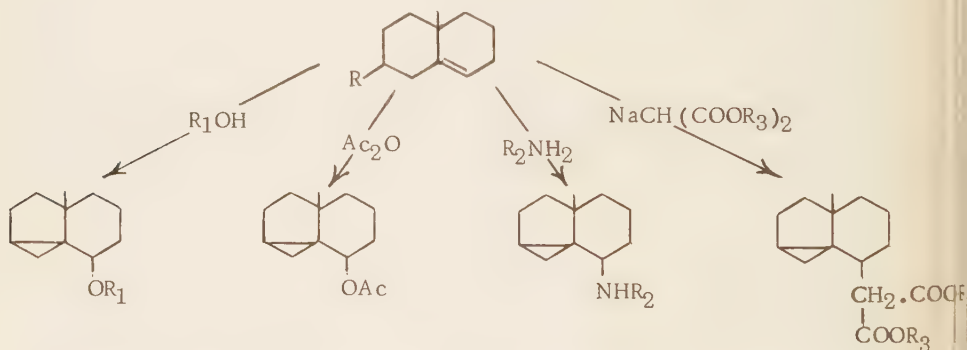
Ohne sie erhält man unter analogen Bedingungen Δ^2 -Steroide.



R = Cl oder Tosyloxy

Bildung aus Struktur B.

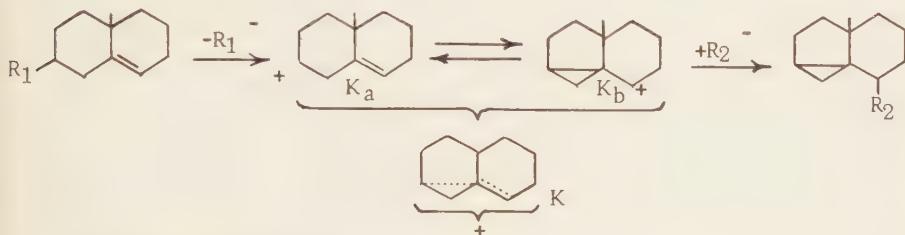
Steroide der Struktur B (R = Cl oder Tosyloxy) reagieren mit nucleophilen Reagentien im gepufferten Medium zu 3,5-Cyclosteroiden. Man arbeitet meist unter Zusatz von Kaliumacetat oder Pyridin. Derartige Reaktionen wurden am Cholesterin, Sitosterin, Stigmasterin, Brassicasterin, Dehydroepiandrosteron, Pregnenolon und an den Produkten des Seitenkettenabbaus des Cholesterin ausgeführt. So liefert Erhitzen des 3 β -Tosyloxysteroids unter Zusatz von Kaliumacetat mit Alkoholen die 3,5-Cyclo-6 β -alkoxysterioide, mit Essigsäureanhydrid 3,5-Cyclo-6 β -acetoxysterioide, mit Aminen 3,5-Cyclo-6 β -aminosterioide, mit Natriummalonester 3,5-Cyclosteroid-6 β -malonsäure.



Diese Umlagerung von 3 β -substituierten Δ^5 -Steroiden zu 3,5-Cyclosteroiden, auch i-Steroid- oder 3,5-Cyclosteroidumlagerung genannt, ist Gegenstand mehrerer kinetischer Untersuchungen geworden. WINSTEIN und ADAMS fanden für die Acetolyse von Cholesteryltoylat eine Kinetik erster Ordnung (13). WALLIS und HAFEZ (14) kamen zu dem gleichen Ergebnis für die Hydrolyse von Cholesteryl-estern in wässrigem Aceton in Gegenwart von Acetation und konnten zeigen, dass der Grad der Hydrolyse mit der Leichtigkeit anstieg, mit der sich verschiedene 3 β -Substituenten als Anion ablösen. Das Endprodukt der Hydrolyse ist 3,5-Cyclocholestan-6 β -ol.

Daraus ergibt sich folgendes Bild der 3,5-Cyclosteroidumlagerung. Als erster,

offenbar geschwindigkeitsbestimmender Schritt verläuft die Aufspaltung der C_3 -O-Bindung und Abspaltung eines Anions. Das zurückbleibende Sterinkation K_a erleidet darauf Umlagerung zum Kation K_b , das seinerseits wieder ein Anion anlagert und das 3,5-Cyclosteroid bildet.



Für den Mechanismus dieses Vorganges lassen sich drei Möglichkeiten denken (11).

I. Der Ionisation zum Kation K_a folgt als zweiter Schritt unter der Wirkung der π -Elektronen der Doppelbindung die Umlagerung zum Kation K_b . Die beiden Kationen sind zwei individuelle stereochemische Einheiten, die durch eine Energieschwelle voneinander getrennt sind. Kation K_b reagiert schnell mit einem Anion unter Bildung des 3,5-Cyclosteroids.

II. Die Ionisation zum Kation erfolgt gleichzeitig mit der diese Ionisation erleichternden Wirkung der π -Elektronen der Doppelbindung. Das entstehende mesomere Kation K enthält die beiden Ionen K_a und K_b als Grenzformen, doch sind diese keine getrennten Einheiten mehr.

III. Hier erfolgen gleichzeitig Spaltung der alten und Bildung der neuen Bindung unter der Einwirkung der π -Elektronen. Dies führt zu Inversion am C_3 über einen linearen Zwischenzustand. Diese Möglichkeit scheidet jedoch aus, da sie die Stereospezifität, mit der die 3,5-Cyclosteroidumlagerung immer verläuft, nicht erklären kann.

Zwischen I und II lässt sich bei dem heutigen Stand der Kenntnisse nicht mit Sicherheit entscheiden.

Nach ROBERTS (15) ist die Δ^5 -Molekel um etwa 7 kcal/Mol stabiler als die 3,5-Cyclo-Molekel. Nimmt man ferner an, dass die Anlagerung eines Anions an K_b unter Bildung der 3,5-Cyclo-Molekel schneller verläuft und dabei eine kleinere Energieschwelle zu überwinden ist als bei der Wiedervereinigung von K_a mit einem Anion zur Δ^5 -Molekel, so lassen sich die Möglichkeiten I und II für den Reaktionsverlauf schematisch wie in den Figuren 2 bzw. 3 gezeigt darstellen.

Fig. 2

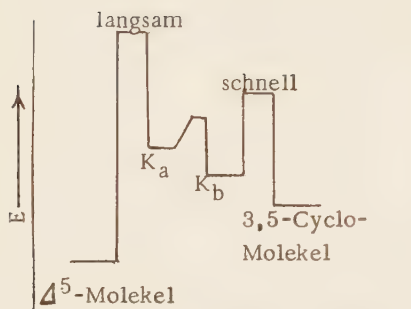
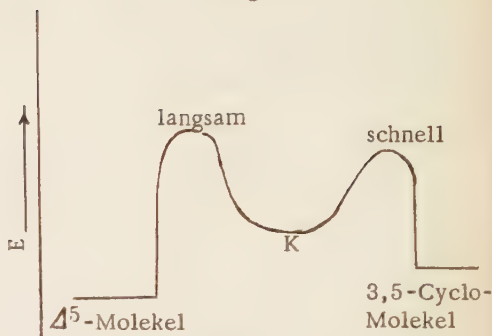


Fig. 3



Auf diese Weise lässt sich erklären, dass die 3,5-Cyclo-Molekel trotz ihrer geringeren Stabilität das Hauptprodukt der Reaktion bilden kann als Folge der starken Geschwindigkeitsunterschiede im Ablauf der einzelnen Stufen.

Auf Grund dieser Vorstellungen erklärt sich auch, wieso bei der Darstellung des Dinitrobenzoats des 3,5-Cyclocholestan-6-ols immer etwas Cholesteryldinitrobenzoat entsteht und die Darstellung vom 3,5-Cyclo-6-chlorcholestan nicht möglich ist. Mit steigender Tendenz des Substituenten, sich als Anion abzulösen, d.h. indem Masse mit dem die anfänglich gebildete 3,5-Cyclo-Molekel wieder ionisiert, verliert die Reaktion 3,5-Cyclo-Kation $\rightarrow$ 3,5-Cyclo-Molekel ihre die Richtung der Gesamtreaktion bestimmende Wirkung, und der langsamere, aber zu dem stabileren Endprodukt führende Prozess Δ^5 -Kation $\rightarrow$ Δ^5 -Molekel kann daher zur Geltung kommen. Aus derartigen Überlegungen heraus kamen daher WINSTEIN und ADAMS (13) zur Annahme, dass alle an 3β -substituierten Δ^5 -Steroiden verlaufenden Substitutionsreaktionen über die, wenn auch nicht immer isolierbaren 3,5-Cyclo-Formen verlaufen.

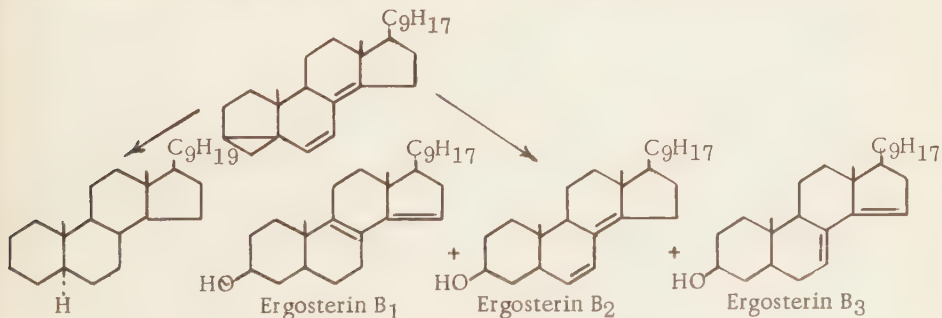
Nach neuesten Untersuchungen ist die 3,5-Cyclosteroidumlagerung auch mit den Alkalisulfaten von 3β -Oxy- Δ^5 -Steroiden ausführbar. Dies lässt den von DINGEMANSE und MITARBEITERN (16) erbrachten Nachweis von 3,5-Cycloandrostan- 6β -ol-17-on im Urin von Patienten mit virilisierenden Hormonen und einer Hyperplasie der Nebennierenrinde zumindest zweifelhaft erscheinen. Um saure Hydrolyse zu vermeiden, die zur Umlagerung eventuell vorhandener 3,5-Cyclosteroiden führen würde, hatten diese Forscher neutralen Urin erwärmt und kontinuierlich mit Benzol extrahiert. Sie hatten dabei 3,5-Cycloandrostan- 6β -ol-17-on isoliert. Dies war das einzige bisher in der Natur aufgefundene 3,5-Cyclosteroid. DAVIS und ENGER (17) haben aber zeigen können, dass Natrium- und auch Kalium-

dehydro-epi-androsteronsulfat beim Kochen in Pufferlösungen und Extraktion mit Toluol zum Teil in 3,5-Cycloandrostan-6 β -ol-17-on umgelagert werden. Bei pH 4,7 ist das Verhältnis von Ausgangsprodukt zu 3,5-Cyclosteroid 1 : 1, bei pH 6,8 beträgt die Ausbeute an letzterem mehr als 65 %. Da Dehydro-epi-androsteron im Urin zum grossen Teil in Form seiner Sulfate vorliegt, ist die Isolierung von 3,5-Cyclosteroiden nach der Methode von DINGEMANSE daher keineswegs für ihr Vorkommen im Organismus beweisend.

Zu den Bildungsweisen aus Struktur B gehört auch die Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 3 β -Tosyloxy- Δ^5 -steroiden. Neben den normalen Reduktionsprodukten treten dabei infolge teilweiser Umlagerung 3,5-Cyclosteroide auf. So liefert die Reduktion von Cholesteryltoisylat neben Δ^5 -Cholesten in ca. 20 %iger Ausbeute 3,5-Cyclocholestan (18).

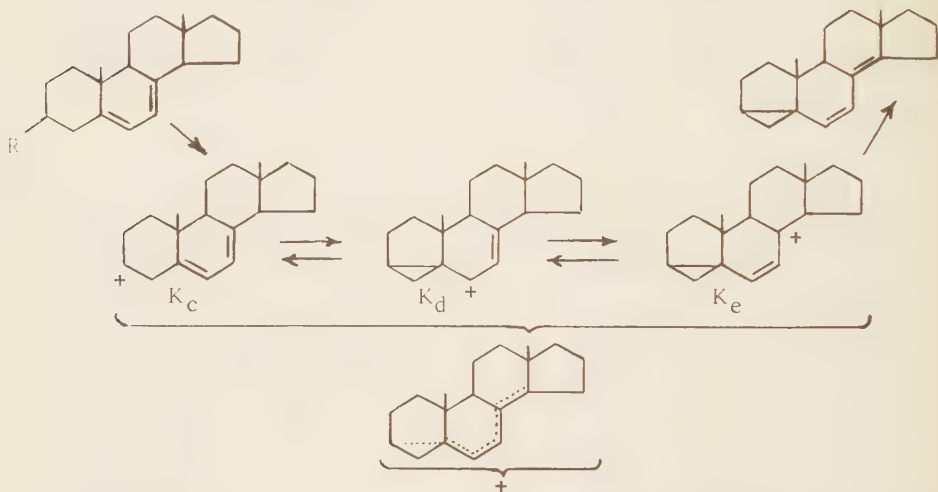
Bildung aus Struktur C.

Die Einführung einer zweiten Doppelbindung in 7,8-Stellung bewirkt eine stark erhöhte Abspaltbarkeit des 3 β -Substituenten. So ist z.B. Ergosteryltoisylat recht unbeständig und zersetzt sich schon bei leichtem Erwärmen der Lösung unter Bildung eines Gemisches von Kohlenwasserstoffen. Ähnliche Beobachtungen hatte schon RYGH (2) bei der Einwirkung von Phosphoroxychlorid in Pyridin auf Ergosterin gemacht. Der hierbei erhaltene Kohlenwasserstoff, der Zusammensetzung nach ein Ergostatetraen, lässt sich durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid oder unter dem Einfluss von Sonnenlicht und durch Kochen mit Amylalkohol isomerisieren. Neuere Untersuchungen von FIESER (19) haben gezeigt, dass diese Ergostatetraene selbst noch uneinheitlich sind. Der Hauptbestandteil ist ein Kohlenwasserstoff, der sich zu Ergostan hydrieren lässt, in dem sich aber durch Perbenzoesäuretitration nur drei Doppelbindungen nachweisen lassen. Hydratisierung mit Schwefelsäure in Aceton gibt ein Gemisch der drei Ergosterin-B-Isomeren. Da das Spektrum und die optische Drehung die möglichen Ergostatetraene ausschliessen, muss es sich hier um das 3,5-Cyclo- $\Delta^{6,8(14),22}$ -ergostatrien handeln.



Das gleiche 3,5-Cycloergostatrien bildet sich beim Versuch, Ergosterylitosylat in 3,5-Cycloergostadien-6 β -ol unzulagern (20). Analog reagieren 7-Dehydrocholesterin und 7-Dehydrodiosgenin. Ersteres liefert einen Kohlenwasserstoff, der sich nicht kristallisieren liess, aber ein dem 3,5-Cycloergostatrien analoges Spektrum zeigt, letzteres 3,5-Cyclo- $\Delta^{6,8}$ (14), ²²-Spirostadien (19).

In Analogie zur 3,5-Cyclosteroidumlagerung kann man annehmen, dass die Reaktion über die Kationen K_c , K_d und K_e verläuft. Letzteres stabilisiert sich durch Abspalten eines Protons.



Behandelt man Tosylate der Struktur C mit Lithiumaluminiumhydrid, so erhält man die sich vom Kation K_d ableitenden 3,5-Cyclo- Δ^7 -Steroide (21). Die Ausbeuten an 3,5-Cyclosteroid sind hier bedeutend höher als bei der analogen Reaktion von 3 β - Δ^5 -Steroidtosylaten, offenbar als Folge der leichteren Ionisierbarkeit der Tosylate und der dank seiner höheren Konjugation grösseren Stabilität des mesomeren Kations.

IV. Reaktionsvermögen und Verwendung

Das hervorstechendste Merkmal der 3,5-Cyclosteroide ist ihre Unbeständigkeit Säuren gegenüber, ein der 3,5-Cyclosteroidumlagerung entgegengesetzter Vorgang, der zur Rückbildung von 3 β -substituierten Δ^5 -Steroiden führt.

3,5-Cyclo-6-methoxy-cholestan liefert mit Halogenwasserstoffsäuren in Eisessig quantitativ die entsprechenden Cholesterylhalogenide. Auf diese Weise wurde

Cholesteryljodid erstmals dargestellt. 3,5-Cyclo-6 β -acetoxysterioide oder auch die 6 β -Oxyverbindungen geben mit Schwefelsäure in Eisessig behandelt die entsprechenden 3,3-substituierten Δ^5 -Verbindungen. 3,5-Cyclo-6 α -oxyverbindungen zeigen das gleiche Verhalten. Erhitzt man die 3,5-Cyclo-6 α -methoxysterioide in Alkoholen, so erhält man die entsprechenden normalen Aether. Dass diese Umlagerung auch über das Kation K_b führt, zeigt folgender Versuch. Erhitzt man 3,5-Cyclo-6 β -methoxycholestan mit Aethanol und etwas p-Toluolsulfonsäure und bricht die Reaktion frühzeitig ab, so erhält man neben dem Ausgangsmaterial und Cholesteryläthyläther auch 3,5-Cyclo-6 β -äthoxycholestan. Der 3,5-Cyclomethyläther wird also zuerst in den 3,5-Cycloäthyläther umgewandelt.

Ebenso werden 3,5-Cyclo-6-aminosterioide beim Erhitzen mit Aminen in Gegenwart von Ammonsalz in die normalen Aminosterioide übergeführt.

Auch das 3,5-Cyclo- Δ^6 -cholesten, aus 3,5-Cyclo-6 β -methoxycholestan durch Erhitzen in Toluol mit Aluminiumoxyd erhältlich, reagiert im gleichen Sinne. Es lagert Wasser, Essigsäure, Halogenwasserstoff und Alkohole in Gegenwart von Säure glatt an unter Bildung von Cholesterin bzw. seinen Derivaten.

Fehlen dagegen die mit dem Cyclopropanring in Konjugation stehende Doppelbindung oder die an das C_6 gebundenen nucleophilen Zentren wie das Sauerstoffatom in den Alkoholen, Acetaten und Aethern oder das Stickstoffatom in den Aminen, so wird der Cyclopropanring bedeutend reaktionsträger. Das zur Rückumlagerung fähige Kation K_b kann nicht mehr so leicht gebildet werden. In derartigen 3,5-Cyclosteroiden lässt sich daher der Cyclopropanring erst unter energischeren Bedingungen aufspalten. Die Aufspaltung erfolgt dann auch vor allem in einem anderen Sinne. Es bilden sich 3-Methyl- $\Delta^{3(5)}$ -A-norsterioide. So lagert sich 3,5-Cyclocholestan beim Kochen in Eisessig und Einleiten von Chlorwasserstoff in das 3-Methyl- $\Delta^{3,5}$ -A-norcholesten um. 3,5-Cyclocholestan-6-essigsäure gibt beim Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure in Eisessig eine isomere Steroidessigsäure sowie ein Lakton, deren Struktur nicht eindeutig bestimmt wurde und die entweder als Δ^4 -Cholesten-6-essigsäure und 5-Oxycholestan-6-essigsäure-6 β , 5 β -lakton oder aber als 3-Methyl-A-nor $\Delta^{3(5)}$ -cholesten-6 β -essigsäure und 3-Methyl-A-nor-5 β -oxycholestan-6 β -essigsäure-6 β , 5 β -lakton formuliert werden können.

Die Möglichkeit, 3 β -Oxy- Δ^5 -sterioide über ihre Tosylate in die 3,5-Cyclo-6-methoxysterioide umlagern und die Methyläther quantitativ wieder in die Ausgangsprodukte zurückverwandeln zu können, ist präparativ als Mittel zum Schutz der Δ^5 -Doppelbindung angewandt worden. So wurde es möglich, die 22-23-Doppelbindung im Stigmasterin und Brassicasterin partiell auszuhydrieren. Da der Cyclopropanring gegen Ozon beständig ist, konnte die gleiche Methode auch beim Ozonabbau der Seitenkette von Δ^5 -Steroiden verwendet werden. Schliesslich kann sie auch dazu dienen, die Trennung eines Gemisches von ungesättigten Sterinen,

die sich durch die Lage der Doppelbindung unterscheiden, zu erleichtern. Die Umlagerung der Δ^5 -Sterine des Gemisches zu 3,5-Cyclosterinen führt zu einer grösseren Differenz der Adsorbierbarkeit bzw. Löslichkeit der Bestandteile und damit zu einer besseren chromatographischen Trennung. Nachteile der Methode sind die Säureunbeständigkeit und die oft schlechte Kristallisierbarkeit der 3,5-Cyclosteroide.

V. Physikalische Eigenschaften

Die Schmelzpunkte und optischen Drehungen der 3,5-Cyclosteroide sind am Schluss dieses Abschnitts in einer Tabelle der bekannten 3,5-Cyclosteroide zusammengestellt.

Die Einführung des Cyclopropanrings in das normale Sterinskelett bewirkt eine starke Verschiebung der optischen Drehung.

Ein sicheres Mittel zur Erkennung von 3,5-Cyclosteroiden sind dagegen die Infrarotspektren. Substituierte Cyclopropanverbindungen zeigen charakteristische Banden bei 3,23; 3,32; 9,9 und 11,2 μ (22), wovon vor allem die beiden letzteren Banden zur Charakterisierung von 3,5-Cyclosteroiden von Nutzen sind (23).

	Smp.	$[\alpha]_D$	M _D	Literatur
3, 5-Cyclocholestan	80°	+ 80°	+296	9) 18) 29) 11)
3, 5-Cyclo- Δ^6 -cholesten	73°	- 55°	-206	30) 31) 20)
3, 5-Cyclo- Δ^7 -cholesten	85°	+ 78°	+288	21)
3, 5-Cyclocholestan-6 β -ol	74°	+ 27°	+104	7) 32)
Acetat	73°	+ 48°	+206	7) 32)
Methyläther	80°	+ 55°	+220	33) 30) 11) 34) 35)
Äthyläther	47°	+ 50°	+207	36) 37)
Benzyläther	Oel	+ 16°	+ 74	37)
3, 5-Cyclocholestan-6 α -ol	86°	+ 83°	+321	11) 38) 12)
Acetat	48°	+101°	+429	12) 11)
3, 5-Cyclocholestan-6-on	97°	+ 48°	+185	39) 31) 38) 40) 41)
Oxim	144°	--	--	39)
3, 5-Cyclo-6 β -aminocholestan	78°	+ 34°	+131	42)
Hydrochlorid	214°	--	--	42)
Acetamid	143°	--	--	42)
3, 5-Cyclo-6 β -benzylaminocholestan	Oel	+ 12°	+ 57	42)
3, 5-Cyclocholestan-6 β -essigsäure	112°	+ 32°	+137	43)
3, 5-Cyclocholestan-6 β -malonsäure	174°	+ 65°	+308	44) 45)
Dimethylester	71°	+ 59°	+294	45)
Amid	225°	--	--	45) 43)
3, 5-Cyclo-6 β -methoxycholestan-24-on	92°	+ 52°	+201	46)
3, 5-Cyclo-6 β -methoxycholestan-24-ol	Oel	+ 31°	+121	46)
3, 5-Cyclo-6 β -methoxycholestanäuremethylester	Oel	+ 44°	+177	47)
3, 5-Cyclo-6 β -methoxybisnorcholelsäure	176°	+ 33°	+119	48)
Methylester	73°	+ 37°	+140	48)
3, 5-Cyclo-6 β -methoxybisnorcholelsäurephenylcarbinol	140°	+ 44°	+232	47)
" " " bisnor	171°	--	--	49)
" " " ternor	173°	- 11°	- 55°	49)

Smp.	$[\alpha]_D$	M _D	Literatur
1,1-Diphenyl-2-[6 α -methoxy-3,5-cyclobisnor-cholanyl]-äthylen	110°	+ 68°	+346 47)
1,1-Diphenyl-2-[6 β -methoxy-3,5-cyclobisnor-cholanyl]-äthylen	163°	- 39°	-196 47)
1,1-Diphenyl-2-methyl-2-[6 β -methoxy-3,5-cycloäthiocholanyl]-äthylen	181°	+330°	+1586 49)
1,1-Diphenyl-2-[3,5-cyclo- Δ^6 -bisnorcholenyl]-äthylen	163°	- 18,5° - 88	47)
3,5-Cyclo-6 β -methoxybisnorcholenaldehydsemi-carbazon	190°	+213°	+826 50)
3,5-Cyclo- $\Delta^{6,22}$ -stigmastadien	82°	- 68°	-266 51)
3,5-Cyclo- Δ^{22} -stigmasten-6 β -ol-methyläther	55°	+ 35°	+149 52) 50)
n-Butyläther	Oel	+ 29°	+136 51)
Benzyläther	Oel	+ 37°	+186 51)
3,5-Cyclo-6 β -methoxy- γ -sitostan	Oel	+ 46°	+197 53)
3,5-Cyclo- $\Delta^{8(14)}$ -ergosten	85°	+ 75°	+285 20)
8(14)-Oxyd	73°	+ 67°	+267 20)
3,5-Cyclo- $\Delta^{7,22}$ -ergostadien	105°	+ 44°	+167 21)
3,5-Cyclo- $\Delta^{8(14),22}$ -ergostadien	70°	+ 43°	+164 20)
8(14)-Monoxyd	92°	+ 50°	+199 20)
8(14),22-Dioxyd I	188°	+ 53°	+219 20)
" " II	137°	+ 26°	+107 20)
3,5-Cyclo- $\Delta^{6,8(14),22}$ -ergostatrien	102°	+ 93°	+350 20) 19)
3,5-Cycloandrostan	67°	+ 85°	+220 12)

	Smp.	$[\alpha]_D$	M _D	Literatur
3, 5-Cycloandrostan-6 β -ol	53°	+ 32°	+ 91	12)
Acetat	60°	+ 45°	+142	12)
Methyläther	Oel	+111°	+351	54)
3, 5-Cycloandrostan-6 α -ol	115°	+ 81°	+221	35)
Acetat	94°	+102°	+280	12)
3, 5-Cycloandrostan-6 α , 17 β -diol	177°	+ 65°	+187	35)
Diacetat	131°	+ 96°	+375	12)
3, 5-Cycloandrostan-6 β , 17 β -diol	98°	+ 53°	+154	12)
17 β -Monotosylat	124°	+ 23°	+106	55)
Diacetat	129°	+ 42°	+167	12)
3, 5-Cycloandrostan-6-on	123°	+ 35°	+ 95	12) 55)
3, 5-Cycloandrostan-6 β -ol-17-on	141°	+122°	+352	55) 16)
Acetat	114°	+117°	+387	55)
Semicarbazon	240°	--	--	55)
3, 5-Cycloandrostan-6-on-17 β -ol	110°	--	--	10)
3, 5-Cycloandrostan-6, 17-dion	185°	+113°	+372	55) 56)
Dioxim	271°	--	--	55) 56)
3, 5-Cyclo-6 β -methoxy pregnan-20-on	125°	+132°	+436	56)

B. EXPERIMENTELLER TEIL

LITHIUMALUMINIUMHYDRIDREDUKTION EINIGER STERYLTOSYLATE

Steryltosylate können beim Behandeln mit Lithiumaluminiumhydrid in dreifacher Weise reagieren:

- a) Rückbildung des Sterinalkohols.
- b) Ersatz der Tosyloxygruppe durch Wasserstoff.
- c) Eliminierung der Tosyloxygruppe als Toluolsulfonsäure unter Bildung einer Doppelbindung.

Meist konkurrieren zwei dieser Reaktionen miteinander, sodass man als Endprodukt ein Gemisch erhält.

Cholestan-7 β -ol reagiert nur nach Typus b) und liefert quantitativ Cholestan.

Cholestan-6 α -ol dagegen setzt sich sowohl nach Typus a) als auch b) um.

Man erhält Cholestan-6 α -ol und Cholestan.

Ein analoges Gemisch wird bei der Reduktion von 7-Dehydrocholesteryltsolat und Ergosteryltsolat erhalten. Hier verläuft jedoch parallel zum Ersatz der Tosyloxygruppe durch Wasserstoff-Umlagerung zum 3,5-Cyclosteroid, sodass man als Endprodukt neben 7-Dehydrocholesterin bzw. Ergosterin auch 3,5-Cyclo- Δ^7 -cholesten bzw. 3,5-Cyclo- $\Delta^{7,22}$ -ergostadien isoliert.

Die Reduktion des 3 α -Monotosylates des Cholsäuremethylesters verläuft nach b) und c). Da auch die Estergruppe der Seitenkette angegriffen wird, erhält man ein Gemisch eines Cholantriols mit einem Cholentriol, das durch Hydrieren in das gesättigte Triol übergeführt werden kann. Es handelt sich offenbar um das 7 α , 12 α , 24-Cholantriol und das Δ^2 -7 α , 12 α , 24-Cholentriol.

1. Cholestan-7 β -ol.

Tosylester des Cholestan-7 β -ols.

1,16 g Cholestan-7 β -ol (25) wurden unter schwachem Erwärmen in 1,3 ccm trockenem Pyridin gelöst, die Lösung mit 0,57 g Tosylchlorid versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluss 24 Stunden bei 30° stehen gelassen. Darauf haben wir das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, wobei sich ein sirupartiges Produkt am Boden des Gefäßes abschied. Die wässrige Lösung wurde abgegossen, zweimal mit

Aether extrahiert, der Aether im Vakuum abgedampft und der Rückstand zusammen mit dem abgeschiedenen Sirup mehrmals aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 1,1 g (68 %) weisser Blättchen des Tosylesters, die bei 97-98° schmolzen. Die Produkte aus den ersten Kristallisationen schmolzen je nach dem Grad der Verunreinigung bis zu 40° höher als der reine Ester.

$C_{34}H_{54}O_3S$	Ber.	C 75,23	H 10,03	S 5,91 %
(542,83)	Gef.	" 75,02	" 9,82	" 6,21 %

$[\alpha]_D^{19} = + 60^\circ$ (0,499 g Ester in 25 ccm Chloroform)

Reduktion des Esters.

0,2 g Lithiumaluminiumhydrid in 15 ccm absolutem Aether wurden mit 0,97 g Ester in 15 ccm absolutem Aether versetzt und die Lösung 20 Stunden im leichten Sieden gehalten. Darauf hat man sie abgekühlt, überschüssiges Hydrid unter Kühlung mit Essigester zerstört, das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Die durch dreimaliges Ausschütteln mit Aether gewonnene ätherische Lösung wurde mit Natriumcarbonat getrocknet und darauf der Aether abdestilliert. Das zurückbleibende Oel erstarrte und lieferte nach Umkristallisieren aus Aether-Alkohol 0,61 g (92 %) Cholestan, Smp. 79-80°.

$C_{27}H_{48}$	Ber.	C 87,02	H 12,98 %
(372,65)	Gef.	" 86,60	" 12,97 %

2. Cholestan-6 α -ol.

Tosylester des Cholestan-6 α -ols.

0,8 g Cholestan-6 α -ol (24) wurden in 0,8 ccm Pyridin mit 0,4 g Tosylchlorid versetzt und 24 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei 30° stehen gelassen. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim Tosylester des Cholestan-7 β -ols. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Aceton wurden 0,82 g Ester vom Smp. 108,5-110° erhalten (72 %).

Zur Bestimmung der optischen Drehung wurden 50 mg Ester in 25 ccm Chloroform gelöst.

$C_{34}H_{54}O_3S$	Ber.	C 75,23	H 10,03	S 5,91 %
(542,83)	Gef.	" 74,87	" 9,96	" 5,80 %

$[\alpha]_D^{19} = + 64^\circ$.

Reduktion des Esters.

0,67 g 6 β -Tosyloxycholestan, gelöst in 12 ccm absolutem Aether, wurden zu einer Lösung von 140 mg Lithiumaluminiumhydrid in 12 ccm Aether gegeben und 20 Stunden in leichtem Sieden gehalten. Das Reaktionsprodukt haben wir in Wasser

gegossen, angesäuert und ausgeäthert. Der Rückstand lieferte nach Trocknen und Abdampfen des Aethers und Umkristallisieren aus Aceton mehrere, über einen grösseren Temperaturbereich schmelzende Fraktionen. Er wurde daraufhin in Benzol an Zinkcarbonat chromatographiert. Die Anfangsfraktionen, aus Aether-Alkohol umkristallisiert, schmolzen bei 77-79° und gaben mit Cholestan gemischt keine Depression des Schmelzpunktes. Ausbeute 170 mg (38 %).

$C_{27}H_{48}$ Ber. C 87,02 H 12,98 %
(372,65) Gef. " 86,94 " 12,75 %

Die Endfraktionen schmolzen aus Aceton umkristallisiert bei 127-129°. Der Mischschmelzpunkt mit Cholestan-6 α -ol ergab keine Depression. Ausbeute 270 mg (57 %).

3. 7-Dehydrocholesterin.

7-Dehydrocholesteryltoisylat.

Das verwendete 7-Dehydrocholesterin wurde nach der von HASLEWOOD (26) und FIESER (27) verbesserten Methode von WINDAUS (28) dargestellt.

1,55 g 7-Dehydrocholesterin (2 Std. im Hochvakuum bei 85° getrocknet) wurden in 65 ccm Pyridin bei -10° mit 1,3 g Tosylchlorid versetzt und 24 Stunden bei dieser Temperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch haben wir in 250 ccm Eiswasser gegossen und 30 Minuten stehen gelassen, wobei ein weisser flockiger Niederschlag ausfiel, der abgenutscht und aus Aether durch wiederholtes Auflösen bei Zimmertemperatur und Abkühlen auf -10° umkristallisiert wurde. Neben nicht umgesetztem 7-Dehydrocholesterin wurden 1,51 g (69 %) Tosylester erhalten. Der Ester ist recht unbeständig, vor allem in warmen Lösungen und in rohem Zustand. Er schmilzt bei 103-105° unter Grünschwartzfärbung und Zersetzung der Schmelze.

$C_{34}H_{50}O_3S$ Ber. C 75,8 H 9,35 S 5,94 %
(538,80) Gef. " 75,77 " 9,54 " 5,95 %

$[\alpha]_D^{20} = -35,4^\circ \pm 2^\circ$ (0,0962 g in 10 ccm Chloroform)

Einhalten der Temperatur von -10° bei der Tosylierung liefert die besten Ausbeuten. Bei noch tieferen Temperaturen erhält man mehr Ausgangsprodukt zurück, während bei höheren Temperaturen z. T. Kohlenwasserstoffe als Zersetzungsprodukte auftreten.

Reduktion des Esters.

1,72 g 7-Dehydrocholesteryltoisylat wurden in 100 ccm Aether mit 0,51 g Lithiumaluminiumhydrid 24 Stunden am Rückfluss gekocht. Das Reduktionsprodukt haben wir in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das Chromatogramm an Alumi-

niumoxyd lieferte beim Eluieren mit Benzol einen Kohlenwasserstoff, der nach Umkristallisieren aus Aceton und Aether-Aethanol bei 84-85° schmolz. Ausbeute 440 mg (38 %). Eluieren mit Aether-Methanol 7 : 3 lieferte 7-Dehydrocholesterin (55 %). Analyse des 3,5-Cyclo- Δ^7 -cholestens:

$C_{27}H_{44}$ Ber. C 87,97 H 12,03 %
(368,62) Gef. " 88,08 " 12,01 %

$[\alpha]_D^{20} = +78^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (0,0755 g in 10 ccm Chloroform).

TORTELLI-JAFFE-Test und LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion sind positiv.

Hydrierung des 3,5-Cyclo- Δ^7 -cholestens.

Hydrierung mit Platin in Eisessig bei 70°: 24,28 mg wurden in 10 ccm Eisessig bei 70° hydriert. Nach 15 Minuten waren 1,1 Mol, nach 4 Stunden 2 Mol Wasserstoff aufgenommen. Der Versuch wurde mit 150 mg wiederholt und das Hydrierungsprodukt in üblicher Weise aufgearbeitet. Das Chromatogramm an Aluminiumoxyd (Aktivität I) in Petroläther lieferte zwei Stoffe. Die leichter eluierbare Substanz schmolz nach mehrfachem Umkristallisieren aus Aether-Methanol bei 39-41°.

$[\alpha]_D^{25} = +48,5^{\circ} \pm 5^{\circ}$ (0,0433 g in 10 ccm Chloroform)

Sie gab mit einer Probe von 3-Methyl-A-norkoprostan Smp. 40-42°, $[\alpha]_D = +54^{\circ}$; keine Depression des Schmelzpunktes.

Daneben wurde in geringer Menge ein Stoff vom Smp. 77-79° erhalten. Eine Mischung mit Cholestan zeigte keine Depression des Schmelzpunktes.

Beide Stoffe gaben weder LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion noch den TORTELLI-JAFFE-Test.

4. Ergosterin.

Ergosteryltoisylat.

10 g Ergosterin (2 Std. im Hochvakuum bei 85° getrocknet) wurden in 400 ccm Pyridin mit 8 g Tosylchlorid bei -10° versetzt und 24 Stunden bei der gleichen Temperatur stehen gelassen. Darauf haben wir in 1,5 l Eiswasser gegossen und 30 Minuten stehen gelassen. Der entstehende Niederschlag wurde wie bei der Darstellung des 7-Dehydrocholesteryltoisylates aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt umkristallisiert. Neben 4 g Ergosterin erhielt man dabei 8 g Ergosteryltoisylat (58 %). Dieses zersetzt sich bei 103-105° unter Grünschwartzfärbung der Schmelze und verhält sich auch sonst ähnlich wie 7-Dehydrocholesteryltoisylat.

$C_{35}H_{50}O_3S$ Ber. C 76,32 H 9,15 S 5,82 %
(550,81) Gef. " 76,42 " 9,24 " 5,71 %

$[\alpha]_D^{20} = -45,6 \pm 2^{\circ}$ (0,1618 g in 10 ccm Chloroform)

Die Chloroformlösung färbte sich bald grünlich, und nach längerem Stehen schieden sich 1-2 mg Kristalle ab, die, abfiltriert und getrocknet, bei 89-91° schmolzen.

Reduktion des Esters.

5 g Ergosteryltosylat, in 180 ccm absolutem Aether gelöst, wurden unter Kühlung und Rühren zu einer Lösung von 0,7 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 ccm absolutem Aether getropft. Darnach hat man während zwei Stunden weitergerührt, hierauf 15 Stunden stehen gelassen und schliesslich noch eine Stunde unter Rückfluss gekocht. Es wurde in üblicher Weise aufgearbeitet und das Reaktionsprodukt mehrfach aus Aether-Aethanol umkristallisiert. Dadurch konnte eine bei 103-105° schmelzende Fraktion abgetrennt werden. Das restliche Gemisch wurde an Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol eluierbaren Fraktionen schmolzen nach Umkristallisieren aus Aether-Aethanol bei 105°. Die mit Aether-Methanol 7 : 3 eluierbaren Fraktionen bestanden aus Ergosterin. Total wurden 1,9 g des bei 105° schmelzenden Stoffes erhalten (56 %).

$C_{28}H_{44}$ Ber. C 88,37 H 11,65 %
(378,62) Gef. " 88,49 " 11,74 %

$[\alpha]_D^{20} = +43,2^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (0,500 g in 25 ccm Chloroform)

$[\alpha]_D^{25} = +44,4^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (0,1036 g in 10 ccm Chloroform)

Das U.V.-Spektrum enthält im Bereich von 216-370 m μ kein Maximum. Der Kohlenwasserstoff enthält also kein konjugiertes System zweier Doppelbindungen.

Die LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion und der TORTELLI-JAFFE-Test fallen positiv aus.

Auf Grund dieser Feststellungen und der unten beschriebenen Hydrierungsversuche kann man schliessen, dass es sich bei dem Kohlenwasserstoff vom Smp. 105° um 3,5-Cyclo- $\Delta^{7,22}$ -ergostadien handelt.

Hydrierung von 3,5-Cyclo- $\Delta^{7,22}$ -ergostadien.

a) Hydrierung mit Palladium in Eisessig-Aether 1 : 1 bei 25°: 15,28 mg wurden in 10 ccm Eisessig-Aether 1 : 1 mit Palladium und Wasserstoff bei 25° hydriert. Nach 15 Minuten war das 1. Mol, nach 5 Stunden ein 2. Mol Wasserstoff aufgenommen worden. Der Versuch wurde mit 100 mg wiederholt. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Eindampfen des Filtrates haben wir das Hydrierungsprodukt an Aluminiumoxyd (Aktivität I) in Petroläther chromatographiert. Nach Umkristallisieren aus Aether-Methanol erhielt man eine Verbindung, die bei 84-85° schmolz und wahrscheinlich ein 3-Methyl-A-norergokoprosten ist.

$$[\alpha]_D^{25} = + 60^{\circ} \pm 4^{\circ} \text{ (0,0515 g in 10 ccm Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{25} = + 61^{\circ} \pm 4^{\circ} \text{ (0,0339 g in 10 ccm Chloroform)}$$

b) Hydrierung mit Platin in Eisessig bei 70°:

15,88 mg wurden in 10 ccm Eisessig bei 70° mit Platin und Wasserstoff hydriert. Nach 15 Minuten waren 2 Mol, nach 5 Stunden 3 Mol. Wasserstoff aufgenommen. Der Versuch wurde mit 100 mg wiederholt und das Hydrierungsprodukt, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet. Das Chromatogramm an Aluminiumoxyd (Aktivität I) in Petroläther lieferte zwei Stoffe. Das Hauptprodukt schmolz nach Umkristallisieren aus Aceton bei 77-78°.

$$[\alpha]_D^{20} = + 40,4^{\circ} \pm 4^{\circ} \text{ (0,0459 g in 10 ccm Chloroform)}$$

$$[\alpha]_D^{24} = + 38,9^{\circ} \pm 4^{\circ} \text{ (0,0437 g in 10 ccm Chloroform)}$$

TORTELLI-JAFFE-Test und LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion fielen negativ aus. Es handelt sich wahrscheinlich um 3-Methyl-A-norergokoprostan.

Daneben konnte in geringer Menge (5-10 %) ein Stoff vom Smp. 82-84° isoliert werden. Der Mischschmelzpunkt mit Ergostan lieferte keine Depression.

5. Cholsäuremethylester.

Reduktion des 3-Monotosylates.

2 g Monotosylat wurden in 100 ccm Tetrahydrofuran mit 0,6 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt und 40 Stunden unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde überschüssiges Hydrid mit wenig Wasser zersetzt, das Reaktionsgemisch mit 10 g wasserfreiem Natriumsulfat versetzt und über Cellit abfiltriert. Den Niederschlag hat man noch siebenmal mit je 50 ccm Chloroform 15 Minuten lang gekocht, die vereinigten Chloroformlösungen eingedampft und den Rückstand an Aluminiumoxyd chromatographiert. Eluieren mit Benzol und Benzol-Essigester 1 : 1 lieferte 190 mg eines Oeles, das noch schwefelhaltig war und nicht kristallisiert werden konnte. Mit Benzol-Essigester 1 : 2 wurden 965 mg einer nach dem Umkristallisieren aus Essigester bei 197-198° schmelzenden Substanz eluiert. (78 %).

$$\begin{array}{ll} \text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_3 & \text{Ber. C } 76,14 \quad \text{H } 11,18 \% \\ (378,58) & \text{Gef. " } 76,08 \quad \text{" } 11,15 \% \end{array}$$

$$[\alpha]_D^{20} = + 31^{\circ} \pm 2^{\circ} \text{ (0,1149 g in 10 ccm Aethanol)}$$

Es scheint sich um das durch reduktive Abspaltung der 3 α -Hydroxylgruppe und Reduktion der Methylestergruppe entstandene 7 α , 12 α , 24-Cholantriol zu handeln.

Eluieren mit Essigester und Methanol lieferte weitere 78 mg einer Substanz, die, aus Essigester umkristallisiert, bei 162-163° schmolz.

$C_{24}H_{40}O_3$ Ber. C 76,55 H 10,46 %
 (376,56) Gef. " 76,60 " 10,91 %

$[\alpha]_D^{20} = +26^{\circ} \pm 2^{\circ}$ (0,0738 g in 10 ccm Alkohol)

LIEBERMANN-BURCHARD-Reaktion: rot-blau-grün. Wie die unten beschriebene Hydrierung bestätigt, handelt es sich hier um das Δ^2 -7 α , 12 α , 24-Cholentriol.

Hydrierung von Δ^2 -7 α , 12 α , 24-Cholentriol.

70 mg Cholentriol wurden in 15 cm Eisessig bei Zimmertemperatur hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand aus Essigester umkristallisiert und schmolz dann bei 197-199 $^{\circ}$. Der Mischschmelzpunkt mit 7 α , 12 α , 24-Cholantriol gab keine Depression des Schmelzpunktes.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) A. Windaus & O. Dalmer B 52, 162 (1919)
- 2) O. Rygh Z.physiol.Ch. 185, 101 (1929)
- 3) W. Stoll Z.physiol.Ch. 202, 232 (1931)
- 4) L. Ruzicka & W. Bosshard Helv. 20, 541 (1937)
- 5) A. Petit Bl [5] 16 D, 545 (1949)
- 6) C.W. Shoppee Intern.Res.Coll. Montpellier 1950
- 7) E.S. Wallis & E. Fernholz Am.Soc. 59, 137 (1937)
- 8) E.S. Wallis & E.G. Ford Am.Soc. 60, 413 (1938)
- 9) H. Schmid & K. Kägi Helv. 33, 1582 (1950)
- 10) A. Butenandt & L.A. Suranyi B 75B, 597 (1942)
- 11) C.W. Shoppee Chem.Soc. 1952, 3361
- 12) A.F. Wagner & E.S. Wallis J.Org.Chem. 17, 529 (1952)
- 13) S. Winstein & R. Adams Am.Soc. 70, 838 (1948)
- 14) E.S. Wallis & M.M. Hafez Science 110, 474 (1949)
- 15) J.D. Roberts Am.Soc. 72, 3116 (1950)
- 16) E. Dingemane Nature 162, 492 (1947)
- 17) D. Davis & L. Enger Am.Soc. 75, 2523 (1953)
- 18) P. Karrer & H. Schmid Helv. 32, 1375 (1949)
- 19) L. Fieser Am.Soc. 74, 5397 (1952)
- 20) E.S. Wallis, N.E. Wolff & J.J. Cahill J.Org.Chem. 18, 720 (1953)
- 21) P. Karrer & H. Asmis Helv. 35, 1926 (1952)
- 22) S.E. Wiberley & S.C. Bunge Anal. Chem. 24, 623 (1952)
- 23) M.L. Josien, N. Fuson & A.S. Cary Am.Soc. 73, 4445 (1951)
- 24) R. Tschesche B 65, 1842 (1932)
- 25) R.E. Marker Am.Soc. 59, 619 (1937)
- 26) G.A.D. Haslewood Biochem.J. 33, 454 (1939)
- 27) L. Fieser Am.Soc. 71, 2226 (1949)
- 28) A. Windaus Ann 520, 98 (1935)
- 29) B. Riegel Am.Soc. 74, 3190 (1952)
- 30) B. Riegel Am.Soc. 68, 2562 (1946)
- 31) C. King Am.Soc. 70, 2685 (1948)
- 32) J.H. Beynon, I.M. Heilbron & F.S.Spring, Chem.Soc. 1937 1459

- 33) E.S. Wallis & E.G. Ford Am.Soc. 59, 1415 (1937)
- 34) W. Stoll Z.physiol.Ch. 207, 147 (1932)
- 35) Th. Wagner & L. Werner Z.physiol.Ch. 213, 119 (1932)
- 36) S. Winstein & A.H. Schlesinger Am.Soc. 70, 3528 (1948)
- 37) I.M. Heilbron & F.S. Spring Chem.Soc. 1936, 907
- 38) A.F. Wagner & E.S. Wallis Am.Soc. 72, 1047 (1950)
- 39) E.S. Wallis Am.Soc. 61, 3483 (1939)
- 40) I.M. Heilbron & F.S. Spring Chem.Soc. 1938, 759
- 41) R.M. Dodson & B. Riegel J.Org.Chem. 13, 424 (1948)
- 42) W. Cole & P.L. Julian Am.Soc. 70, 1834 (1948)
- 43) E. Kaiser & J.J. Svarz Am.Soc. 71, 517 (1949)
- 44) E. Kaiser & J.J. Svarz Am.Soc. 67, 1309 (1945)
- 45) E. Kaiser & J.J. Svarz Am.Soc. 69, 847 (1947)
- 46) B. Riegel Am.Soc. 66, 723 (1944)
- 47) B. Riegel Am.Soc. 64, 2115 (1942)
- 48) B. Riegel & E.W. Meyer Am.Soc. 65, 325 (1943)
- 49) B. Riegel Am.Soc. 68, 1097 (1946)
- 50) F.W. Heyl & M.E. Herr Am.Soc. 69, 1957 (1947)
- 51) F.W. Heyl & M.E. Herr Am.Soc. 70, 2953 (1948)
- 52) E. Fernholz & W.L. Ruigh Am.Soc. 62, 3347 (1940)
- 53) D.M. Rathmann & L.R. Morrow Am.Soc. 72, 5647 (1950)
- 54) A. Butenandt B 69, 2776 (1936)
- 55) A. Butenandt B 75B, 591 (1942)
- 56) A. Butenandt B 70, 1446 (1937)

LEBENS LAUF

Am 31.7.1928 wurde ich als Sohn deutscher Eltern in Greifswald (Deutschland) geboren. Nach längeren Aufenthalten in Siam und Australien kehrte ich 1938 nach Deutschland zurück und besuchte zuerst in Bad Godesberg bis 1940 und darauf in Berlin die Oberschule. 1943 kam ich in die Schweiz nach Davos. 1945 siedelte ich nach Zürich über und legte hier im Frühjahr 1947 die eidgenössische Maturitätsprüfung ab. Im Sommersemester 1947 begann ich das Chemiestudium an der Universität Zürich, wo ich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Paul Karrer in den Jahren 1950-52 die vorliegende Arbeit ausführte. Seit dem Frühjahr 1952 bekleide ich eine Assistentenstelle am Chemischen Institut der Universität Zürich.

